

表 9 90日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量低下 ・ PCV、Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・ TP、Glob、BUN 及び T.Chol 増加、Glu 減少 ・ 骨髓性細胞減少及び赤血球系細胞(前赤芽球、早期正赤芽球、後期正赤芽球及び全赤血球細胞)増加 ・ 肝絶対・比重量¹、脾及び腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加 ・ 皮質尿細管細胞質内好酸性物質増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCHC 及び MCV 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm 以上	300 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球沈層容積、Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 脾絶対・比重量増加 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加
100 ppm		毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体: 0、30、100、600 及び 2,000 ppm)投与による 90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球形態異常所見の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm(雄: 3.8 mg/kg 体重/日、雌: 4.4 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2)

表 10 90日間亜急性毒性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 及び RBC 減少、MCV、MCH、MCHC 及び網状赤血球増加 ・ 赤血球形態異常所見(大小不同、多染性)増加 ・ 肝及び脾絶対・比重量増加 ・ 肝及び脾暗調化及び腫大 ・ クッパー細胞内褐色色素(ヘモジデリン)沈着増加 ・ 脾褐色色素(ヘモジデリン)沈着増加及び髓外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率低下 ・ 赤血球形態異常所見(大小不同、多染性)増加 ・ GOT 増加、TP 減少 ・ 肝比重量及び脾絶対・比重量増加 ・ 肝暗調化、脾暗調化及び腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及びクッパー細胞内褐色色素(ヘモジデリン)沈着増加 ・ 脾褐色色素(ヘモジデリン)沈着増加及び髓外造血亢進
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	

¹ 体重比重量を比重量という(以下、同じ)。

100 ppm 以上	・ 赤血球形態異常所見(ハインツ小体様顆粒)増加	・ 赤血球形態異常所見(ハインツ小体様顆粒)増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口(原体: 0、20、65 及び 200 mg/kg 体重/日)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝クッパー細胞内及び骨髄マクロファージ内褐色色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2)

表 11 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯肉蒼白 ・ 体重増加抑制 ・ PCV 及び RBC 減少、MCV、WBC、Neu 及び PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 近位尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 歯肉蒼白 ・ 体重増加抑制 ・ MCV 及び WBC 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝及び腎絶対・比重量増加 ・ 近位尿細管褐色色素沈着
65 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿蛋白質増加 ・ 骨髄球系細胞減少、赤血球系細胞増加、骨髄球:赤血球比減少 ・ 肝細胞肥大、肝細胞質内小器官辺縁局在、膀胱上皮肥厚、脾マクロファージ内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PCV、Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・ 尿蛋白質増加 ・ 骨髄球系細胞減少、赤血球細胞増加、Lym 及び骨髄球:赤血球比減少 ・ 肝細胞肥大、肝細胞質内小器官辺縁局在、膀胱上皮肥厚、脾マクロファージ内褐色色素沈着
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝クッパー細胞内及び骨髄マクロファージ内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝クッパー細胞内及び骨髄マクロファージ内褐色色素沈着

(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Crl:WI BR 系ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0、100、300 及び 1,000 ppm)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm(雄: 26.6 mg/kg 体重/日、雌: 33.1 mg/kg 体重/日)と考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口(原体: 0、1.5、5.0 及び 15.0 mg/kg 体重/日)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 15.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で APTT 短縮及び膀胱粘膜局限性出血等が認められたので、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 5.0 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

表 12 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15.0 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加及び APTT 短縮 膀胱粘膜に赤色点、斑 膀胱粘膜上皮過形成、粘膜下炎症、限局性粘膜出血
5.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> APTT 短縮 膀胱粘膜に赤色点、斑 膀胱限局性粘膜出血 	5.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 100 匹(主群 50 匹、衛星群 50 匹))を用いた混餌(原体: 0、25、100 及び 500 ppm)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で脾褐色色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄: 3.4 mg/kg 体重/日、雌: 4.0 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 1 週時のみ) 摂餌量減少 T.Chol 増加 肝比重量増加 脾暗調化 脾褐色色素沈着増加、腎尿細管上皮細胞内好酸性小体増加、小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 Ht、Hb 及び RBC 減少 脾暗調化 脾褐色色素沈着増加及びうっ血、変異肝細胞巣(好酸性細胞)増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 72 匹(主群 52 匹、衛星群 20 匹))を用いた混餌(原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施さ

れた。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で脾褐色色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm(0.984 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm(11.0 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 14 18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、(軽度な)食餌効率低下 ・ 脾及び肝暗調化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝クッパー細胞内褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、(軽度な)食餌効率低下 ・ 肝比重量増加 ・ 脾暗調化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾褐色色素(主にヘモジデリン)沈着増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾褐色色素(主にヘモジデリン)沈着増加 ・ 赤芽球系髄外造血亢進 	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体:0、30、100 及び 300 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、親動物で 100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肝比重量増加、脾暗調化等、児動物では検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で 30 ppm(雄:2.3 mg/kg 体重/日、雌:2.6 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 300 ppm(雄:23.2 mg/kg 体重/日、雌:26.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 15 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	親:P、児:F ₁		親:F ₁ 、児:F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物 300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 脾褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脾暗調化 ・ 脾褐色色素沈着増加及びうつ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾暗調化 ・ 脾褐色色素沈着増加及びうつ血 ・ 肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾暗調化 ・ 脾褐色色素沈着増加及びうつ血

	100 ppm 以上	・肝比重量増加	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	30 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm 以下	毒性所見なし			

(2) 発生毒性試験(ラット) ①

SD ラット(一群雌 30 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体: 0、15、60 及び 240 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC-Na)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日以上投与群で飲水量増加、摂餌量減少、体重増加抑制及び脾重量増加が、さらに、15 mg/kg 体重/日投与群で軽度な飲水量増加及び体重増加抑制が認められた。一方、胎児では、240 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児重量減少及び後期胎児死亡率増加が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 15 mg/kg 体重/日未満、胎児で 60 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

(3) 発生毒性試験(ラット) ②

SD ラット(一群雌 22 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体: 0、5、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC-Na)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、脾絶対・比重量増加が認められ、150 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量減少及び飲水量増加が認められた。胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群で心室中隔欠損、骨格奇形(波状肋骨、四肢骨等の屈曲等)が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

(4) 発生毒性試験(ウサギ) ①

NZW ウサギ(一群雌 16 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC-Na)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、80 mg/kg 体重/日投与群で着床数のみ有意な減少が認められたが、これは投与前であり、投与による着床所見では、黄体数、生存胎児数及び死亡吸収胚数においては対照群に比べ有意な用量依存的変化は認められなかった。胎児では、いずれの投与群においても投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 80 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(5) 発生毒性試験(ウサギ) ②

日本白色種ウサギ(一群雌 18 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体:0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒:CMC-Na)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与による明らかな影響は認められなかった。しかし、用量設定試験で 100 mg/kg 体重/日以上用量では下痢、貧血及び死亡例等が認められており、100 mg/kg 体重/日の用量は母動物に対する検体の毒性発現の閾値であると考えられた。従って、催奇形性に用いる高用量としてはほぼ限界に近い用量であると考えられた。胎児では、骨格検査で有意な変動が認められたが、用量相関性のない増加もしくは対照群の偶発的な発生頻度の高値による減少であり、いずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1 3. 遺伝毒性試験

イミベンコナゾール(原体)では遺伝毒性試験として細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験を実施した。結果は表 16 に示されている。イミベンコナゾールは、染色体異常試験では、代謝活性化法の 1 回目で疑陽性となったが、2 回目の試験で陰性であったこと、また、*in vivo* 小核試験を含む、その他の試験で陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

イミベンコナゾールの代謝物及び原体混在物についても、細菌を用いる復帰突然変異試験を実施し、復帰突然変異試験で陽性の結果が認められたものについては、げっ歯類を用いる小核試験が実施された。結果は表 17 に示されている。

S12 及び IBC-02 は、復帰突然変異試験で陽性を示した。S12 に関しては、TA1537 株の代謝活性化系存在下のみでの陽性であった。また、IBC-02 に関しては、TA1535 株の代謝活性化系非存在下のみでの陽性であり、代謝活性化系の導入により陰性となった。さらに、染色体異常誘発性に関しては、*in vivo* の小核試験で陰性であったことから、両物質とも問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

S10 は、復帰突然変異試験において TA98 株の代謝活性化系存在下のみで弱い陽性(陰性対照群の約 2 倍)を示した。また、小核試験では最高用量のみで同時陰性対照との間に統計学的有意差があったが、小核細胞の出現頻度は低く、背景対照を大きく超えるものではなかった。S10 は動物体内でもイミベンコナゾールから生じる代謝物であるが、イミベンコナゾールを用い

た遺伝毒性は小核試験を含め全て陰性である点、発がん性試験において、発がん性が認められなかったことを総合的に判断すると、生体において問題となるものではないと考えられた。(参照 2)

表 16 遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	50~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO K1-BH4 株)	2~24 µg/mL (6 時間処理、-S9)	陰性
			1.1~13.5 µg/mL (24 時間処理、-S9)	
			0.25~3 µg/mL (48 時間処理、-S9)	
	0.5~12 µg/mL (6 時間処理、+S9、1 回目)	疑陽性 ¹⁾		
	2~25 µg/mL (6 時間処理、+S9、2 回目)	陰性		
in vivo	小核試験	BDF マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重(単回強制経口投与)	陰性

注)+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。¹⁾：再現性もなく、総合判断は陰性とした。

表 17 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

代謝物及び原体混在物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 S1 (IBC-06)	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S3 (IBC-01)	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
代謝物 S10 (IBC-07)	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9) 25~300 µg/plate(+/-S9, TA1537 株、3 回目)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9)	陽性 ¹⁾
	in vivo	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (1 群雌雄各 5 匹)	313、625、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陽性 ²⁾

代謝物 S12 (IBC-08)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA1537 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9) 25~700 µg/plate(+S9、2 回目)	陽性 ³⁾
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (1 群雌雄各 5 匹)	156、313、625 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 S13 (IBC-09)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S20 (IBC-12)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S33 (IBC-14)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S37 (IBC-05)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S38 (IBC-15)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(-S9) 313~5,000 µg/plate(+S9)	陰性
代謝物 S40 (IBC-16)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S51 (IBC-10)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate(+/-S9) 156~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性
代謝物 S52 (IBC-11)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9) 15.6~2,000 µg/plate(-S9、 TA1537 株、3 回目)	陰性
原体混在物 IBC-02	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1537 株) <i>E. coli</i>	156~5,000 µg/mL(+/-S9) 78~5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

			(WP2 <i>uvrA</i> 株)		
			<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	156~5,000 µg/mL(+/-S9) 78~5,000 µg/mL(+/-S9)	陽性 ⁴⁾
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (1 群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
原体混在物 IBC-03	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	3.13~200 µg/plate(-S9) 15.6~1,000 µg/plate(+S9) 5~50 mg/plate(-S9、TA1537 株、3 回目)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate(+/-S9)	
原体混在物 IBC-04	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate(+/-S9)	陰性

注)+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。 ¹⁾：代謝活性化系存在下で陽性 ²⁾：投与後 24、48 及び 72 時間で測定、48 及び 72 時間で 1,250 mg/kg(最大耐量)において有意差あり。 ³⁾：代謝活性化系存在下で陽性。 ⁴⁾：代謝活性化系非存在下で陽性。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イミベンコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたイミベンコナゾールは速やかに吸収及び排泄された。低用量投与群ラットでは投与後 72 時間以内に投与量の 98%以上が糞尿中に排泄され、主な排泄経路は尿であった。組織及び器官への蓄積性は認められなかった。親化合物は尿では認められず、糞からのみ認められた。主要代謝物として、[ben-¹⁴C]イミベンコナゾール投与群では S39 のグリシン抱合体(S40)、[ani-¹⁴C]イミベンコナゾール投与群では S12、[tri-¹⁴C]イミベンコナゾール投与群では S20 が認められた。主な代謝経路は親化合物の加水分解反応による S1、S3、S10 及び S30 の生成であった。

植物体内運命試験の結果、散布したイミベンコナゾールはぶどう及びりんごの果実内部に容易に移行したが、大豆子実部への移行は殆どなかった。各植物体における主要な分解経路は加水分解及び光分解であった。

イミベンコナゾール、代謝物 S3 及び S10 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イミベンコナゾール、S3 及び S10 の最高値は、もも(果皮)を除くと、最終散布 14 日後に収穫した茶(荒茶)の 10.4、1.26 及び 0.43 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イミベンコナゾール投与による影響は主に肝臓及び血液に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。著明な母体毒性が認められる用量を除けば催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をイミベンコナゾール(親化合物)、代謝物 S3 及び S10 と設定した。

各試験で得られた無毒性量等は表 18 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 カ月間発がん性試験の 0.984 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0098 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.0098 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 カ月
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.984 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に

確認することとする。

表 18 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0,100,300,1,000 ppm	雄：22.0 雌：8.3
		雄：0,7.2,22.0,72.0 雌：0,8.3,24.9,82.0	雌雄：脾へモジデリン沈着増加等
	90 日間 亜急性 神経 毒性試験	0,100,300,1,000 ppm	雄：26.6 雌：33.1
		雄：0,8.8,26.6,86.0 雌：0,10.5,33.1,102	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0,25,100,500 ppm	雄：3.4 雌：4.0
		雄：0,0.85,3.4,17.5 雌：0,0.95,4.0,19.9	雌雄：脾褐色色素沈着増加等 (発がん性は認められない)
2 世代 繁殖試験	0,30,100,300 ppm	親動物 雄：2.3 雌：2.6	
	雄：0,2.3,7.6,23.2 雌：0,2.6,8.7,26.5	児動物 雄：23.2 雌：26.5 親動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性 試験①	0,15,60,240	母動物：— 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：平均胎児重量減少等	
発生毒性 試験②	0,5,30,150	母動物：5 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格奇形等	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0,30,100,600,2,000 ppm	雄：3.8 雌：4.4
		雄：0,3.8,11.8,73.1,226 雌：0,4.4,14.3,83.3,305	雌雄：赤血球形態異常所見(ハイツ小体 様顆粒)増加
18 カ月間 発がん性 試験	0,10,100,1,000 ppm	雄：0.984 雌：11.0	
	雄：0,0.984,10.6,112 雌：0,1.08,11.0,116	雌雄：脾褐色色素沈着増加等 (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験①	0,5,20,80	母動物：80 胎児：80 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0,10,30,100	母動物：100 胎児：100 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0,20,65,200	雄雌：－ 雌雄：肝クッパー細胞内及び骨髄マクロ ファージ内褐色色素沈着
	1年間 慢性毒性 試験	0,1.5,5.0,15.0	雄：1.5 雌：5.0 雌雄：APTT 短縮等
ADI			NOAEL：0.984 SF：100 ADI：0.0098
ADI 設定根拠資料			マウス 18 カ月間発がん性試験

－：無毒性量を設定できず。

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1: 代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
S1	IBC-06	S-(4-クロロベンジル)(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタンチオエート
S2		1-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタンチオエート
S3	IBC-01	2,4-ジクロロ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアニリン
S5		2-ヒドロキシ-4-クロロベンジル-N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)チオアセトイミダート
S10	IBC-07	2,4-ジクロロアニリン
S12	IBC-08	2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシアニリン
S13	IBC-09	2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシアニリン
S15		N-グルコシル-2,4-ジクロロアニリン
S20	IBC-12	(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
S21		1H-1,2,4-トリアゾール
S30		(4-クロロフェニル)メタンチオール
S32		4-クロロベンジルメチルスルホキシド
S33	IBC-14	4-クロロベンジルメチルスルホン
S34		(4-クロロフェニル)メタンサルホン酸
S37	IBC-05	ビス(4-クロロベンジル)ジスルไฟド
S38	IBC-15	4-クロロベンジルアルコール
S39		4-クロロ安息香酸
S40	IBC-16	N-(4-クロロベンゾイル)グリシン
S41		N-(4-クロロベンゾイル)グルタミン酸
S42		4-クロロベンゾイルヒド
S51	IBC-10	(RS)-6-クロロ-2-[4-クロロ- α -(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェネチル]ベンゾチアゾール
S52	IBC-11	2',4'-ジクロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオンアニリン
AT1		6-クロロ-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ベンゾチオエート
	IBC-02	(原体混在物)
	IBC-03	(原体混在物)
	IBC-04	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース(血糖)
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST))
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
Neu	好中球数
PCV	赤血球沈積容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					イベンコザール		S3(IBC-01)		S10(IBC-07)	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
大豆 (乾燥子実) 2001年度	1	300 ^D	2	28 ^a	<0.01	<0.009	<0.02	<0.016	0.038	0.033*
	2			37-42	<0.01	<0.009	<0.02	0.017*	0.05	0.037*
	2			51-56	<0.01	<0.009	<0.02	<0.016	0.038	0.028*
大豆 (乾燥子実) 2002年度	1	100	2	28 ^a	<0.01	<0.009	<0.02	<0.016	<0.03	<0.026
	2			42	<0.01	<0.009	<0.02	<0.016	<0.03	<0.026
	2			55-56	<0.01	<0.009	<0.02	<0.016	<0.03	0.026*
大豆 (乾燥子実) 2004年度	1	150	2	28 ^a	0.02	0.015	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				42	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.03*
大豆 (乾燥子実) 2005年度	1	200	2	28 ^a	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				42	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.03	0.03*
落花生 (乾燥子実) 1991年度	2	300~ 450	3	14-19	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				21-26	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	0.015	0.012*
				30-35	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
落花生 (乾燥子実) 1994年度	2	300~ 450	3	14	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				21	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
すいか (施設) (果実) 1991年度	2	240~ 300	4	1	0.008	0.005*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				3	0.007	0.005*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				7	0.005	0.004*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
すいか (施設) (果実) 1994年度	2	300	4	1	0.056	0.018*	0.006	0.006*	0.011	0.011*
				3	0.063	0.018*	<0.006	<0.006	0.011	0.011*
				7	0.004	0.004*	<0.006	<0.006	0.011	0.011*
メロン (果実) 1991年度	2	450	4	1	0.048	0.016*	0.006	0.006*	0.074	0.039
				3	0.010	0.006*	0.006	0.006*	0.079	0.038
				7	0.008	0.006*	0.011	0.007*	0.053	0.029
メロン (果実) 1994年度	2	300	4	1	0.004	0.004*	<0.006	<0.006	0.109	0.076
				3	0.004	0.004*	<0.006	<0.006	0.150	0.106
				7	0.004	0.004*	<0.006	<0.006	0.198	0.128
みかん (果肉) 1991年度	2	300~ 375	3	30	0.030	0.011*	0.006	0.006*	<0.011	<0.011
				45	0.007	0.004*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				60	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
みかん (果皮) 1991年度	2	300~ 375	3	30	1.11	0.682	0.29	0.148	0.38	0.228
				45	0.50	0.302	0.15	0.072	0.41	0.24
				60	0.34	0.235	0.11	0.04	0.36	0.208
みかん (果肉) 1994年度	2	225~ 300	3	30	0.016	0.008*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				45-47	0.012	0.006*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				60	0.005	0.004*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
みかん (果皮) 1994年度	2	225~ 300	3	30	0.72	0.635	0.09	0.097	0.33	0.182
				45-47	0.38	0.225	0.09	0.04*	0.30	0.208
				60	0.28	0.225	0.03	0.025	0.30	0.225
なつみかん (果肉) 1997年度	2	225~ 375	3	30	0.009	0.006*	0.006	0.006*	<0.011	<0.011
				45	0.011	0.006*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
				59-60	0.007	0.004*	<0.006	<0.006	<0.011	<0.011
なつみかん (果皮) 1997年度	2	225~ 375	3	30	0.57	0.405	0.17	0.082	0.08	0.058
				45	0.58	0.368	0.15	0.08	0.10	0.078
				59-60	0.45	0.225	0.12	0.068*	0.13	0.088

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					イペノコガール		S3(IBC-01)		S10(IBC-07)	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実全体) 1997年度	2	225~ 375	3	30	0.21	0.145	0.06	0.038	0.03	0.03
				45	0.21	0.13	0.06	0.038	0.03	0.03
				59-60	0.16	0.08	0.05	0.035	0.05	0.04
なつみかん (果実全体) 2001年度	1	300	3	28 ^a	0.286	0.206	0.024	0.021	<0.021	<0.016
				42	0.267	0.243	0.026	0.025	0.021	0.016*
ゆず (果実) 1996年度	2	225	3	30	0.056	0.042	<0.02	<0.02	0.030	0.022
				45	0.031	0.027	<0.02	<0.02	0.079	0.066
				60	0.019	0.014	<0.02	<0.02	0.071	0.048
ゆず (果実) 2001年度	1	300	3	29 ^a	0.026	0.24	<0.013	<0.013	0.066	0.064
				46	0.013	0.012	<0.013	<0.013	0.030	0.030
りんご (果実) 1990年度	2	225	3	21	0.150	0.076	0.047	0.027	0.015	0.012*
				30	0.113	0.057	0.036	0.019	0.011	0.011*
				45	0.020	0.009*	0.020	0.009*	<0.011	<0.011
りんご (果実) 1994年度	1	225	3	21	0.134	0.129	0.058	0.046	0.011	0.011*
				30	0.084	0.061	0.046	0.031	0.011	0.011*
				45	0.024	0.018	0.021	0.016	<0.011	<0.011
なし (果実) 1990年度	2	225 ^a	3	20 ^a -21	0.025	0.021	0.056	0.032	<0.011	<0.011
				29-30	0.019	0.012	0.033	0.025	<0.011	<0.011
				44-45	0.004	0.004*	0.009	0.008	<0.011	<0.011
なし (果実) 1994年度	2	225 ^a	3	21	0.035	0.029	0.082	0.054	0.011	0.011*
				30-31	0.015	0.01	0.043	0.024	<0.011	<0.011
				44-45	0.019	0.01	0.040	0.021	<0.011	<0.011
もも (果肉) 1991年度	2	600	3	1	0.007	0.005*	0.131	0.054	<0.011	<0.011
				7	0.011	0.006*	0.150	0.081	<0.011	<0.011
				14	0.016	0.007*	0.137	0.054	<0.011	<0.011
もも (果肉) 1994年度	2	600	3	20-21	0.008	0.006	0.119	0.068	0.157	0.08
				30	0.005	0.004*	0.082	0.059	0.173	0.097
				40-45	0.004	0.004*	0.052	0.032	0.102	0.063
もも (果皮) 1991年度	2	600	3	1	15.4	9.1	1.43	0.632	0.25	0.09*
				7	15.4	8.39	1.55	0.79	0.30	0.108*
				14	10.6	5.122	1.38	0.685	0.25	0.09*
もも (果皮) 1994年度	2	600	3	20-21	4.63	2.325	1.32	0.688	0.71	0.382
				30	3.92	2.022	1.52	0.76	0.61	0.38
				40-45	1.14	0.73	0.82	0.428	0.41	0.248
あんず (果実) 1997年度	2	225~ 450	2	7	0.503	0.227	0.061	0.033	0.030	0.015*
	1			12-14	0.109	0.078	0.035	0.022	0.018	0.015
	2			21	0.343	0.163	0.093	0.044	0.030	0.018
あんず (果実) 1999年度	1	450	2	7	0.802	0.774	0.059	0.058	0.030	0.030
				21	0.227	0.220	0.036	0.035	0.025	0.025
				44	0.126	0.124	0.033	0.033	0.046	0.046
				61	0.009	0.008	0.008	0.006	<0.011	<0.011
あんず (果実) 2001年度	2	600~ 750	2	7	0.462	0.418	0.062	0.048	0.028	0.021
				13-14	0.323	0.242	0.064	0.050	0.041	0.024
				20-21	0.749	0.434	0.134	0.076	0.066	0.042
うめ 1992年度	2	225	3	41 ^a -45	0.292	0.156	0.097	0.040	0.048	0.021*
うめ 1994年度	2	225	3	42 ^a -45	0.098	0.049	0.018	0.018	0.043	0.027
				58-60	0.039	0.018*	0.009*	0.008*	0.020	0.016*
うめ 1996年度	2	450	3	43 ^a -45	0.426	0.172	0.073	0.037	0.213	0.1

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					イベンコザール		S3(IBC-01)		S10(IBC-07)	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (大粒種) (露地) 1991年度	2	225	3	18 ^a -21	0.232	0.102*	0.076	0.034*	<0.011	<0.011
				30	0.117	0.050*	0.041	0.018*	<0.011	<0.011
				42-44	0.076	0.034*	0.027	0.014*	<0.011	<0.011
ぶどう (大粒種) (露地) 1994年度	2	225	3	21	0.509	0.337	0.106	0.073	0.036	0.019
				30	0.686	0.337	0.123	0.074	0.030	0.02*
				44	0.167	0.098	0.056	0.043	0.018	0.013*
ぶどう (大粒種) (施設) 1991年度	2	150	3	21	0.391	0.34	0.058	0.044	0.013	0.012*
				30	0.309	0.189	0.058	0.036	0.011	0.011*
				45	0.200	0.123	0.056	0.030	0.011	0.011*
ぶどう (大粒種) (施設) 1994年度	2	150	3	20 ^a -21	0.407	0.292	0.084	0.052	0.023	0.015
				28-29	0.270	0.201	0.058	0.048	0.015	0.013
				42-44	0.153	0.128	0.076	0.052	0.013	0.011
ぶどう (小粒種) (露地) 1994年度	2	225	3	19-20 ^a	1.05	0.631	0.201	0.152	0.025	0.014
				28-29	0.641	0.404	0.152	0.108	0.018	0.012
				43-44	0.251	0.193	0.114	0.07	0.011	0.011*
ぶどう (小粒種) (施設) 1992年度	2	225	3	21	2.15	1.465	0.480	0.341	0.038	0.029
				30	1.86	1.196	0.462	0.301	0.033	0.025
				45	1.06	0.759	0.287	0.205	0.033	0.02
				60	0.412	0.222	0.178	0.078	0.013	0.012*
ぶどう (小粒種) (施設) 1993年度	3	225	3	30	1.20	0.951	0.424	0.201	0.038	0.018*
				45	0.466	0.283	0.321	0.131	0.028	0.017*
				60	0.117	0.018	0.122	0.047	0.013	0.011*
茶 (荒茶) 1992年度	2	300	2	14	10.4	8.368	1.26	1.032	0.05	0.04*
				21	2.28	1.998	0.41	0.352	<0.03	<0.03
茶 (浸出液) 1999年度	2	300	2	14	0.20	0.165	0.94	0.755	0.08	0.065
				21	0.05	0.032	0.35	0.268	0.05	0.05*
茶 (荒茶) 1994年度	2	300	2	14	8.94	6.388	1.67	1.058	0.43	0.318
				21	4.21	2.292	0.88	0.468	0.36	0.215
茶 (浸出液) 1994年度	2	300	2	14	0.11	0.08	1.37	0.795	0.30	0.232
				21	0.08	0.04*	0.97	0.452	0.30	0.165

注)・使用量欄にD印は粉剤、それ以外は水和剤を用いた。

・農薬の使用法(希釈倍数、使用時期)が申請された使用法と異なる場合は、^a印を付した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、

*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号)
2. 農薬抄録イミベンコナゾール(殺菌剤)(平成19年3月20日改訂)：北興化学株式会社
3. 食品健康影響評価について：第181回食品安全委員会資料1-1(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>)
4. 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：第181回食品安全委員会資料1-4(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>)
5. 第6回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会 (URL;http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai6/index.html)
6. 第30回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会 (URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai30/index.html)